

动脉粥样硬化中单核细胞招募与泡沫细胞形成

刘守钾, 杨智承, 刘苑, 谭毓治

(广东药学院药理教研室, 广东省广州市 510006)

[关键词] 动脉粥样硬化; 血管内皮; 细胞因子; 巨噬细胞; 泡沫细胞; 炎症; 清道夫受体

[摘要] 动脉粥样硬化是一种慢性炎症疾病, 单核细胞和激活的内皮细胞间的相互作用在动脉粥样硬化病变进程中起着关键性的作用。在动脉粥样硬化的早期阶段, 单核细胞在黏附分子和细胞因子的作用下进入内膜并分化为巨噬细胞。在受体和胞饮介导下, 分化而来的巨噬细胞对内膜下的脂质进行摄取, 脂质负荷的巨噬细胞转化为泡沫细胞, 大量泡沫细胞的蓄积将形成动脉粥样硬化的脂质核心。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

19世纪中期就已经提出炎症在动脉粥样硬化中的重要^[1], 20世纪60年代, 发现动脉粥样硬化斑块处有巨噬细胞的存在, 现在研究者越来越认识到单核/巨噬细胞在这一慢性炎症疾病中起着关键性的作用。本文集中介绍单核细胞的招募和巨噬细胞源性泡沫细胞的形成。

1 单核细胞的黏附与迁移

根据 Ross 多次修正的损伤反应学说, 内皮损伤(内皮结构性损伤或内皮细胞功能性紊乱)将导致单核细胞在内皮细胞上招募, 随后迁移入内膜。对人动脉粥样硬化损伤易感区的动脉内膜进行超微结构观察, 并没有检测到内膜上单层细胞的结构性损伤和白细胞黏附在完整的内皮细胞上。说明在 Ross 损伤学说中, 内皮结构性损伤是始动环节, 并不能将内皮结构性损伤视为脂质沉积和动脉粥样硬化斑块形成的必要前提。事实上, 没有内皮细胞的损伤剥脱也可以出现脂质沉积, 表明内皮细胞功能性紊乱的重要性。扫描电子显微镜观察到早期动脉粥样硬化病变内皮细胞质中微囊泡(此囊泡可以转运脂蛋白)数量的增加, 提示着该处的内皮细胞的通透性增加, 易导致脂质的蓄积, 尤其是低密度脂蛋白^[2], 这更加说明了内皮结构性损伤不一定是脂质沉积必要条件, 而内皮细胞功能性紊乱则可引发许多病理变化。

1.1 单核细胞与黏附分子

在激活的内皮细胞的表面表达着多种蛋白, 通过受体-配体结合方式促进血循环中的单核细胞的黏附。内皮细胞在其表面表达的蛋白有选择素类、整合素类、免疫球蛋白超家族类等黏附分子。单核细胞表达 L 选择素(L-selectin), 而 P 选择素(P-selectin)和 E 选择素(E-selectin)在激活的内皮细胞上表达。L 选择素主要介导多形核中性粒细胞(poly-

morphonuclear neutrophil PMN)和淋巴细胞与内皮细胞的黏附, 参与淋巴细胞亚群归巢到外周淋巴器官特定部位, 并与肿瘤的转移有关。E 选择素主要表达在活化的内皮细胞上, 介导 PMN 与内皮细胞的起始黏附作用。E 选择素也可以介导单核和静止 CD4⁺ 记忆性 T 细胞黏附于细胞因子活化的内皮细胞, 其凝聚素样区域是单核细胞黏附结合的必须区域。在动脉粥样硬化中, E 选择素在单核细胞黏附到内皮细胞中起着重要的作用。P 选择素主要介导白细胞与内皮细胞的起始黏附。当 P 选择素与白细胞表面的配体结合, 即开始介导白细胞的滚动作用, 并将其锚定在内皮细胞表面时, 这种效应需要血小板活化因子的协同, 以稳定其黏附作用。正是这些选择素类黏附蛋白的参与, 使循环中的单核细胞从血流中心轴游向血流边缘, 在激活的内皮细胞表面翻滚并黏附在其表面上。但是, 只有选择素的参与黏附还不能使单核细胞牢固的结合在内皮细胞表面, 为了使单核细胞更好的结合并迁入内膜, 还必须有整合素类黏附分子参与单核细胞的黏附。单核细胞在其表面表达的整合素类可与内皮细胞表达的免疫球蛋白超家族等黏附分子相结合, 使单核细胞牢固地结合在内皮细胞上, 尤其是内皮细胞上表达的细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)和血管细胞黏附分子(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)。VCAM-1 在单核细胞招募黏附和迁移进入炎症区域起着重要的作用。ICAM-1 亦参与单核细胞的黏附与渗出, 在完整无损的内皮细胞上 ICAM-1 的表达量很少, 白细胞介素-1(IL-1)和干扰素- α (IFN- α)可以诱导内皮 ICAM-1 的表达上调。激活的内皮细胞上选择素和结合素蛋白的表达明显上调, 表达黏附分子基因缺失的大鼠将明显延缓动脉粥样硬化的进展。因此, 干预这些黏附分子表达及其相关的信号途径是防御动脉粥样硬化起始、进程的一个令人关注的靶标^[3]。除了上述各种黏附分子, 单核细胞还可通过表达 Fc 受体和补体受体来促进单核细胞的黏附^[4]。

1.2 单核细胞与细胞因子

激活的内皮细胞表达多种细胞因子来影响单核细胞在血管壁募集, 包括单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein1, MCP-1)、巨噬细胞集落刺激因子(human

[收稿日期] 2009-09-12 [修回日期] 2009-11-02

[作者简介] 刘守钾, 硕士研究生, 研究方向为药物筛选与机制研究, E-mail为 liushouji@126.com. 通讯作者谭毓治, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为药物筛选与机制研究, 联系电话为 020-39352123, E-mail为 tanyuzh@163.com.

granulocyte macrophage colony stimulating factor M-CSF)、粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子 (human granulocyte macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)、巨噬细胞炎性蛋白-1 (macrophage inflammatory protein-1, MIP-1)、白细胞介素类 (IL)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等。内皮下浸润的脂蛋白将促进内皮细胞产生白细胞介素类和肿瘤坏死因子等各种促炎因子来激活血液循环中的单核细胞, 并引起单核细胞向内膜迁移。趋化因子基因敲除鼠将显著的影响动脉粥样硬化斑块的大小和病变的进展, 例如 MCP-1, 它的受体是 CCR2 体内研究表明 CCR2 或同源性受体缺陷将对大鼠动脉粥样硬化病变有保护作用, 同时内皮下单核细胞蓄积数量减少^[5], 抑制 C-C 家族趋化因子系统将改善斑块的发展。但是临床上使用 C-C 家族趋化因子受体拮抗剂并没有明显的作用, 这表明我们还需进一步对 C-C 家族趋化因子系统了解并理解其通过不同的途径来调节趋化因子的表达^[6]。巨噬细胞游走抑制因子 (macrophage inhibiting factor MIF) 参与许多炎症疾病, 在人动脉粥样硬化斑块中其表达量上调, 当编码 MIF 基因敲除后将明显减少动脉粥样硬化病变。Bemhagen 等^[7]也证明 MIF 在动脉粥样硬化病变中起着重要的作用, MIF 可通过激活相关 CXC 型趋化性细胞因子受体 CXCR2 和 CXCR4 引起炎症细胞在动脉粥样硬化斑块处蓄积, 加剧动脉粥样硬化病变的恶化。

在上述各种黏附分子、细胞因子的作用下, 单核细胞经招募黏附到内膜, 与内膜接合稳定的单核细胞将迁移进入内皮下间隙并在各种因子的介导下分化为巨噬细胞或树突细胞。但如果单核细胞在内皮上与激活的内皮细胞表面上的黏附分子没有稳定的结合将会导致单核细胞重新回到血流中。由此看来, 这些细胞因子和炎症趋化因子可以作为动脉粥样硬化病变检测指标和靶向治疗。特别是近年来报道的开发抑制 MIF 功能的小分子或者多肽药物将有望改善动脉粥样硬化病变的进展^[8]。如: (S,R)-3-(4-羟苯基)-4,5-二氢-5-异噁唑乙酸甲酯 (ISO-1)、AVP-13546、AVP-13748 和 COR100140。ISO-1 的分子结构是根据 MIF 催化部位结构设计出来的, 能够抑制 MIF 互变异构酶的活性和相关细胞因子的释放, 如肿瘤坏死因子 (TNF); AVP-13546 和 AVP-13748 能够抑制互变异构酶的活性和改善内毒素性休克; MIF 抑制剂 COR100140 一日一次灌胃将能够抑制载脂蛋白 E 基因敲除小鼠粥样斑块的恶化^[9]。

2 巨噬细胞源性泡沫细胞的形成

单核细胞迁移进入内膜后, 在内膜微环境下, 如 M-CSF 和 MG-CSF 等细胞因子类物质作用下开始分化为巨噬细胞或树突细胞, 分化的巨噬细胞通过各种途径对内膜下脂质进行摄取, 减少细胞毒性, 尤其是减少氧化型低密度脂蛋白对细胞的毒性和促炎作用。巨噬细胞对脂质的摄取途径有受体依赖型和非受体依赖型, 前者研究较多的是清道夫受体, 尤其是 SR-A 和 CD36 后者主要是巨噬细胞的胞饮作用。

2.1 清道夫受体与巨噬细胞源性泡沫细胞的形成

清道夫受体是一类跨膜糖蛋白受体, 可分为 (A-H) 亚

型, 其中 SR-A、CD36 和 LOX-1 对氧化型低密度脂蛋白的摄取可达 90%。微循环中的单核细胞表面清道夫受体表达较少, 当进入内膜后受氧化型低密度脂蛋白刺激将大幅度的表达上调, 促进巨噬细胞对脂质的摄取, 形成泡沫细胞, 同时还有一些促炎因子的分泌和免疫的激活。Bing 等^[10]体外研究 CD36 和 SR-BI 对氧化型低密度脂蛋白摄取机制时发现, CD36 可以快速的介导巨噬细胞内吞氧化型低密度脂蛋白, 并且 CD36 介导的氧化型低密度脂蛋白的摄取不依赖于细胞质膜微囊、微管和肌动蛋白等细胞骨架, 但需要有发动蛋白的参与。基因定位诱变表明 CD36 胞质尾区的 C 末端的六个氨基酸序列是 CD36 对氧化型低密度脂蛋白结合和内摄的关键部位^[11]。氧化型低密度脂蛋白与人单核-巨噬细胞共孵育后, 巨噬细胞表面的清道夫受体表达明显上调, 其中 CD36、SR-A 和 LOX-1 介导巨噬细胞对脂质的摄取起着重要的作用^[12]。敲除表达 CD36 和 SR-A 基因后可以抑制斑块的进展^[13], 虽然许多研究人员对清道夫受体的研究表明清道夫受体在介导巨噬细胞对脂质的摄取中起着重要的作用, 甚至把其作为动脉粥样硬化治疗的靶点, 但是清道夫受体尤其是 CD36 和 SR-A 在动脉粥样硬化中的作用仍存在众多争议, 特别是 Moore 等^[14]在 CD36 和 SR-A 基因敲除后发现并没有改善大鼠动脉粥样硬化病变。随后 Collet-Teixeira 等^[15]对 Moore 的研究提出了几点可疑之处: ①小鼠通过多代回交后可能导致内皮细胞、巨噬细胞和脂质的功能的改变; ②在载脂蛋白 E 基因敲除小鼠中易受肺炎衣原体和巨细胞病毒感染, 一旦感染将会恶化斑块损伤面积, 增加实验误差; ③测量时间和有限的可测量斑块损伤面积问题。同时 Kuchbhotla 等^[16]运用载脂蛋白 E、载脂蛋白 E/SR-A、载脂蛋白 E/CD36 和载脂蛋白 E/SR-A/CD36 基因敲除小鼠高脂饮食 12 周后研究发现清道夫受体 CD36 和 SR-A 基因的缺失不仅可以减少巨噬细胞中脂质的蓄积, 还可以减少促炎因子和活性氧类物质的分泌, 这些数据中在清道夫受体对斑块大小的影响上与 Moore 有明显的冲突, 但在减少炎症因子这一方面是一致的。亦有报道修饰低密度脂蛋白主要经巨噬细胞表面上清道夫受体 CD36 和 SR-A 介导摄取促进泡沫细胞的形成^[17]。但 Manning-Tobin^[18]最近的实验表明, 与载脂蛋白 E 基因敲除鼠相比载脂蛋白 E/SR-A/CD36 基因全敲除鼠的主动脉根部斑块损伤面积和泡沫细胞的形成并没有显著的下降, 但载脂蛋白 E/SR-A/CD36 基因全敲除鼠炎症基因的表达下降了 30%, 主动脉根部的斑块坏死明显的下降了 50%, 这提示载脂蛋白 E/SR-A/CD36 基因敲除即使不能减少泡沫细胞的形成, 亦可以通过减少炎症反应来稳定斑块从而起保护动脉粥样硬化斑块的破裂, 由此减少动脉粥样硬化斑块破裂引起的一系列临床并发症。Moore 等同时还指出人们认为巨噬细胞须经清道夫受体介导以摄取氧化型低密度脂蛋白并形成泡沫细胞, 这一认识是基于体外细胞培养中 90% 的氧化型低密度脂蛋白是被巨噬细胞表达的清道夫受体 SR-A 和 CD36 介导摄取的。大量实验^[19-21]证明在体内 SR-A 和 CD36 基因的缺失并没有阻滞巨噬细胞源性泡沫细胞的形成。Luechtenborg 等^[22]报道了 SR-A 在平滑肌细胞摄

取修饰的低密度脂蛋白中作用不显著,体内 SR-A 基因敲除并不能减少动脉粥样硬化病变,结果与 Moore 的报道相一致。由此看来,清道夫受体 SR-A 和 CD36 在介导脂质摄取还需进一步的探讨,以进一步阐明清道夫受体在泡沫细胞形成中的机制。

Sawamura 等于 1997 年首次在牛内皮细胞上发现了氧化型低密度脂蛋白的受体,即血凝素样氧化型低密度脂蛋白 (lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, LOX-1), 由于内皮细胞仅表达极少量传统的氧化型低密度脂蛋白清道夫受体 CD36 和 SR-BI 所以 LOX-1 是内皮细胞上起主要作用的 ox-LDL 受体,介导 ox-LDL 的生物学活性,在 As 中发挥重要作用。LOX-1 还可以通过抑制过氧化通路从而减少胶原沉积和基质金属蛋白酶的表达^[23]。

体外研究表明清道夫受体介导多数 ox-LDL 的摄取,同时电子显微观察人动脉粥样硬化病变中的巨噬细胞源性泡沫细胞内存在氧化型低密度脂蛋白^[24],但是这些脂蛋白远远低于可被巨噬细胞清道夫受体识别摄取的氧化修饰程度。提示着 SR-A 和 CD36 基因敲除后可能延缓或者很少影响体内泡沫细胞的形成,可能是由于 SR-A 和 CD36 基因敲除后仍可通过其他受体(如 LOX-1)和其他脂质摄取途径(如胞饮)对修饰或非修饰的脂质摄取来促进泡沫细胞的形成。

2.2 胞饮作用与巨噬细胞源性泡沫细胞的形成

Weng 等^[25]通过体外细胞培养得出巨噬细胞可通过巨胞饮作用对脂质的蓄积来导致泡沫细胞的形成,巨胞饮并没有影响清道夫受体介导的脂质摄取。Kruith 等^[26]同样发现巨噬细胞可通过受体非依赖性的液相胞饮作用摄取各种脂质(包括修饰的和非修饰的低密度脂蛋白),巨噬细胞可通过微胞饮或巨胞饮作用对脂质的进行摄取。利用荧光聚乙二醇化的纳米粒作为示踪剂(大小与 LDL 相似,可通过胞饮作用进入巨噬细胞)在 CD68⁺ 巨噬细胞中蓄积,巨噬细胞中蓄积的脂质并没有下调巨噬细胞的液相胞饮作用,体外培养人单核/巨噬细胞和鼠骨髓源性巨噬细胞得到同样的结果,同时人在单核/巨噬细胞中显示巨噬细胞通过胞饮对低密度脂蛋白的摄取量与低密度脂蛋白浓度成线性关系^[27,28]。由此可解释低密度脂蛋白可以作为冠脉疾病的危险指标,同时亦可解释在清道夫受体基因敲除或诱变后仍有巨噬细胞源性泡沫细胞的形成,因此,研究减少巨噬细胞通过胞饮作用对脂质的摄取可作为一个潜在治疗靶点。但有关巨胞饮介导的脂质摄取机制还不是很清楚,Christopher 等^[29]报道过 AMP 激活性蛋白激酶 (AMPK) 可以调节糖尿病鼠中巨噬细胞表面的巨胞饮作用。

巨噬细胞摄取各种脂质后,包括氧化型低密度脂蛋白、聚集的低密度脂蛋白和分散未修饰的低密度脂蛋白,转化为泡沫细胞,这是动脉粥样硬化病变的早期病理变化。当泡沫细胞不断聚集,加上还有单核细胞的不断的迁移入内膜,将导致动脉粥样硬化病灶核心不断增大。随着病变的发展,纤维帽内部的细胞发生坏死,与脂质混合形成粥样黄色物质,形成典型的粥样斑块。但在用超显微结构观察时发现并不是进入内膜的所有巨噬细胞都形成泡沫细胞,亦有一些未泡

沫化的巨噬细胞。这些未泡沫化的巨噬细胞能频繁地与淋巴细胞和其他类型细胞直接接触(此淋巴系统具有排污作用,能够排走内膜下脂质)。提示该巨噬细胞对动脉粥样硬化有保护作用。

3 结语

我们已经很好的认识了单核细胞在动脉粥样硬化中的重要性。在动脉粥样硬化斑块发展的早期阶段,单核细胞通过血管内皮细胞进入动脉内膜,当斑块成熟后,单核细胞可通过新生血管进入斑块。许多研究都很好的阐明了单核细胞从血液流中招募进入内膜的分子机制,但进入内膜的单核细胞的命运没有很好的研究。杨娜娜等^[30]提出在 As 发生发展的不同阶段通过调节血管内的微环境来诱导骨髓单个核细胞 (MNC) 的定向分化为 As 的防治提供了新的思路。我们上文中也提到用超显微镜能观察到一些未泡沫化的巨噬细胞可与淋巴细胞或其它类型细胞的频繁接触,如果也能够通过调节血管内的微环境来诱导这些未泡沫化的巨噬细胞将内膜下的脂质不断的转移给淋巴细胞或其它细胞,甚至诱导这些未泡沫化的巨噬细胞或刚形成的泡沫细胞能直接从内膜内迁移入血液流中,那么动脉内膜下就不会有过多的脂质蓄积,从而减少粥样斑块的形成。

[参考文献]

- [1] Mayerl C, Lukasser M, Sedivy R, et al. Atherosclerosis research from past to present—the track of two pathologists with opposing views. Carl von Rokitansky and Rudolf Virchow [J]. *Virchows Arch*, 2006, **449** (1): 96-103
- [2] Williams K, J Tabas I. Lipoprotein retention—and clues for atheroma regression [J]. *Arterioscler Thromb Vascular Biology*, 2005, **25** (8): 1536-540
- [3] 喻红. 巨噬细胞——动脉粥样硬化的治疗靶点 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009, **17** (7): 619-619
- [4] Quehenberger O. Molecular mechanisms regulating monocyte recruitment in atherosclerosis [J]. *Lipid Res*, 2005, **46** (8): 1582-590
- [5] Cambadere C, Potteaux S, Rodero M, et al. Combined inhibition of CCL2, CX3CR1, and CCR5 abrogates Ly6C (hi) and Ly6C (lo) monocyte recruitment and almost abolishes atherosclerosis in hypercholesterolemic mice [J]. *Circulation*, 2008, **117** (13): 1649-657
- [6] Kalinowska A, Losy J. Investigational C-C chemokine receptor 2 antagonists for the treatment of autoimmune diseases [J]. *Expert Opin Invest Drug*, 2008, **17** (9): 1267-279
- [7] Bemhagen J, Krohn R, Lue H, et al. MIP-1 is a noncognate ligand of CXC chemokine receptors in inflammatory and atherogenic cell recruitment [J]. *Nat Med*, 2007, **13** (5): 587-596
- [8] Heidi Noels, Jürgen Bemhagen, and Christian Weber. Macrophage migration inhibitory factor—a noncanonical chemokine important in atherosclerosis [J]. *Trend Cardiovasc Med*, 2009, **19** (3): 76-86
- [9] Morand EF, Leech M, and Bemhagen J. MIP-1: a new cytokine link between rheumatoid arthritis and atherosclerosis [J]. *Nature Reviews Drug*, 2006, **5** (5): 399-410
- [10] Sun B, Boris B, Webb NR, et al. Distinct mechanisms for ox-LDL uptake and cellular trafficking by class B scavenger receptors CD36 and SR-BI [J]. *Lipid Res*, 2007, **48** (12): 2560-570
- [11] Malaud ED, Hourton LM, Giroux E, et al. The terminal six aminoacids of the carboxy cytoplasmic tail of CD36 contain a functional domain implicated in the binding and capture of oxidized low-density lipoprotein [J]. *Biochem*, 2002, **364** (p2): 507-515
- [12] Martín-Fuentes P, Civeira F, Recalde D, et al. Individual variation of

- scavenger receptor expression in human macrophages with oxidized low-density lipoprotein is associated with a differential inflammatory response [J]. *J Immunol* 2007; **179** (5): 3 242-248
- [13] Greaves DR, Gordon S. Thematic review series: the immune system and atherogenesis. Recent insights into the biology of macrophage scavenger receptors [J]. *Lipid Res* 2005; **46** (1): 11-20
- [14] Moore KJ, Kunjathoor VV, Koehn SL, et al. Loss of receptor-mediated lipid uptake via scavenger receptor A or CD36 pathways does not ameliorate atherosclerosis in hyperlipidemic mice [J]. *J Clin Invest* 2005; **115** (8): 2 192-201
- [15] Collet-Teixeira S, Martin J, McDermott-Roe C, et al. CD36 and macrophages in atherosclerosis [J]. *Cardiovas Res* 2007; **75** (3): 468-477
- [16] Kuchibhotla S, Vanegas D, Kennedy DJ, et al. Absence of CD36 protects against atherosclerosis in ApoE knock-out mice with no additional protection provided by absence of scavenger receptor A I/II [J]. *Cardiovas Res* 2008; **78** (1): 185-196
- [17] Moore KJ, Viliya V, Prodzrez EA, et al. Scavenger receptors class A-I/II and CD36 are the principal receptors responsible for the uptake of modified low density lipoprotein leading to lipid loading in macrophages [J]. *Biochem Mol Biol* 2002; **277** (51): 49 982-988
- [18] Manning-Tobin JJ, Moore KJ, Seimon TA, et al. Loss of SR-A and CD36 Activity Reduces Atherosclerotic Lesion Complexity Without Affecting Foam Cell Formation in Hyperlipidemic Mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; **29** (1): 19-26
- [19] Moore KJ, Kunjathoor VV, Koehn SL, et al. Loss of receptor-mediated lipid uptake via scavenger receptor A or CD36 pathways does not ameliorate atherosclerosis in hyperlipidemic mice [J]. *J Clin Invest* 2005; **115** (8): 2 192-201
- [20] Knuth HS, Jones NI, Huang W, et al. Macropinocytosis is the endocytic pathway that mediates macrophage foam cell formation with native low density lipoprotein [J]. *J Biol Chem*, 2005; **280** (3): 2 352-360
- [21] Wootton-Kee CR, Boyanovsky BB, Nasser MS, et al. Group V sPLA2 hydrolysis of low-density lipoprotein results in spontaneous particle aggregation and promotes macrophage foam cell formation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; **24** (4): 762-767
- [22] Luechtenborg R, Hofnagel O, Weissen-Plen G, et al. Function of scavenger receptor class A type I/II is not important for smooth muscle foam cell formation [J]. *Eur J Cell Biol* 2008; **87** (2): 91-99
- [23] Hu C, Dandapat A, Sun L, et al. LOX-1 deletion decreases collagen accumulation in atherosclerotic plaque in low-density lipoprotein receptor knockout mice fed a high-cholesterol diet [J]. *Cardiovas Res* 2008; **79** (2): 287-293
- [24] Bobryshev YV. Intracellular localization of oxidized low-density lipoproteins in atherosclerotic plaque cells revealed by electron microscopy combined with laser capture microdissection [J]. *J Histochem Cytochem*, 2005; **53** (6): 793-797
- [25] Wenqi Yao, Ke Li and Kan Liao. Macropinocytosis contributes to the macrophage foam cell formation in RAW 264.7 cells [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2009; **41** (9): 773-780
- [26] Knuth HS. Macropinocytosis is the endocytic pathway that mediates macrophage foam cell formation with native low density lipoprotein [J]. *J Biol Chem*, 2005; **280** (3): 2 352-360
- [27] Chiara Buono, Joshua J Anzinger, Marcelo Amaral, et al. Fluorescent pegylated nanoparticles demonstrate fluid-phase pinocytosis by macrophages in mouse atherosclerotic lesions [J]. *J Clin Invest* 2009; **119** (5): 1 373-381
- [28] Buono C, Wakko SW, Knuth HS, et al. Liver X receptors inhibit human monocyte derived macrophage foam cell formation by inhibiting fluid-phase pinocytosis of LDL [J]. *J Lipid Res* 2007; **48** (1): 2 411-418
- [29] Christopher B Guest, Kenneth S Chakour and Gregory G Freund. Macropinocytosis is decreased in diabetic mouse macrophages and is regulated by AMPK [J]. *BMC Immunol* 2008; **9**: 42
- [30] 杨娜娜, 桑慧, 丁国勇, 等. 单个核细胞分化的命运与动脉粥样硬化 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009; **17** (7): 622-623
(此文编辑 李小玲)